

**ИНСТРУКЦИЯ**  
по применению лекарственного препарата для медицинского применения  
Ксарелто®

**Регистрационный номер:** ЛП-001457

**Торговое наименование:** Ксарелто®

**Международное непатентованное название:** ривароксабан

**Химическое наименование:** 5-Хлор-N-({(5S)-2-оксо-3-[4-(3-оксо-4-морфолинил)фенил]-1,3-оксазолидин-5-ил}метил)-2-тиофенкарбоксамид

**Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество: ривароксабан микронозированный 15 мг или 20 мг,

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 37,50 мг или 35,00 мг, кроскармеллоза натрия – 3,00 мг, гипромеллоза 5сР – 3,00 мг, лактозы моногидрат – 25,40 мг или 22,90 мг, магния стеарат – 0,60 мг, натрия лаурилсульфат – 0,50 мг; *оболочка:* железа оксид красный – 0,150 мг или 0,350 мг, гипромеллоза 15сР – 1,50 мг, макрогол 3350 – 0,50 мг, титана диоксид – 0,350 мг или 0,150 мг, соответственно.

**Описание**

Таблетки 15 мг: круглые двояковыпуклые таблетки розово-коричневого цвета, покрытые пленочной оболочкой; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне - треугольник с обозначением дозировки «15», на другой - фирменный байеровский крест. Вид таблетки на изломе: однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой розово-коричневого цвета.

Таблетки 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки красно-коричневого цвета, покрытые пленочной оболочкой; методом выдавливания нанесена гравировка: на одной стороне - треугольник с обозначением дозировки «20», на другой - фирменный байеровский крест. Вид таблетки на изломе: однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой красно-коричневого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** прямые ингибиторы фактора Ха

**Код АТХ:** B01AF01

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **Фармакодинамика**

#### *Механизм действия*

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде.

#### *Фармакодинамические эффекты*

У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и хорошо коррелирует с концентрациями в плазме ( $r=0,98$ ), если для анализа используется набор Neoplastin®. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО (международное нормализованное отношение) откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95-перцентили для протромбинового времени (Neoplastin®) через 1-4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один

раз в день, и от 10 до 50 секунд у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49-30 мл/мин), принимающих 15 мг один раз в день.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 5/95-перцентили для протромбинового времени (Neoplastin®) через 2-4 часа после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 секунд у пациентов, принимающих 15 мг два раза в день, и от 15 до 30 секунд у пациентов, принимающих 20 мг один раз в день.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результат НерТест®; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Также, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного анти-фактора Ха теста.

В период лечения Ксарелто® проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинение интервала QT электрокардиограммы под влиянием ривароксабана не наблюдалось.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание и биодоступность*

Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80-100 %).

Ривароксабан быстро всасывается; максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) достигается через 2-4 часа после приема таблетки.

При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечено изменения AUC (площадь под кривой «концентрация – время») и  $C_{max}$  (максимальная концентрация). Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30 до 40 %.

В связи со сниженной степенью всасывания, при приеме 20 мг натошак наблюдалась биодоступность 66 %. При приеме Ксарелто® 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39 % по сравнению с приемом натошак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность.

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Снижение в 29 % и 56 % в AUC и  $C_{max}$ , соответственно, в сравнении с приемом целой таблетки, наблюдалось, когда гранулят ривароксабана высвобождался в дистальном отделе тонкой кишки или восходящей ободочной кишке. Следует избегать введения ривароксабана в желудочно-кишечный тракт дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозиции препарата.

В исследовании оценивалась биодоступность (AUC и  $C_{max}$ ) 20 мг ривароксабана, принятого внутрь в виде измельченной таблетки в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде, а также введенной через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания, в сравнении с приемом целой таблетки. Результаты продемонстрировали предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, при этом биодоступность при указанном выше приеме соответствовала таковой при приеме более низких доз ривароксабана.

#### *Распределение*

В организме человека большая часть ривароксабана (92-95 %) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. Объем распределения – умеренный,  $V_{ss}$  составляет приблизительно 50 л.

#### *Метаболизм и выведение*

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и через кишечник.

Оставшаяся 1/3 дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

Согласно данным, полученным *in vitro*, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка устойчивости рака молочной железы). Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом. При выведении ривароксабана из плазмы конечный период полувыведения составляет от 5 до 9 часов у молодых пациентов и от 11 до 13 часов у пожилых пациентов.

#### *Пол/Пожилкой возраст (старше 65 лет)*

У пожилых пациентов концентрации ривароксабана в плазме крови выше, чем у молодых пациентов; среднее значение AUC приблизительно в 1,5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса.

У мужчин и женщин клинически значимых различий фармакокинетики не обнаружено.

#### *Масса тела*

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме крови (различие составляет менее 25 %).

#### *Детский возраст*

Данные по этой возрастной категории отсутствуют.

#### *Межэтнические различия*

Клинически значимых различий фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдалось.

#### *Нарушение функции печени*

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику ривароксабана изучалось у больных, распределенных в соответствии с классификацией Чайлд-Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлд-Пью позволяет оценить прогноз хронических заболеваний печени, главным образом, цирроза. У пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, наиболее важным следствием нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Так как этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлд-Пью.

Ксарелто® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечения.

У больных с циррозом печени и легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1,2 раза). Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У больных с циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2,3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значительно сниженного клиренса лекарственного вещества, что указывает на серьезное заболевание печени.

Подавление активности фактора Ха было выражено сильнее (в 2,6 раза), чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время также в 2,1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. При помощи измерения протромбинового времени оценивается внешний путь коагуляции, включающий факторы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. Пациенты со среднетяжелой печеночной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем.

Данные по пациентам с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют.

#### *Нарушение функции почек*

У больных с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение экспозиции ривароксабана, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции, которая оценивалась по клиренсу креатинина.

У пациентов с почечной недостаточностью при клиренсе креатинина 80-50 мл/мин, клиренсе креатинина 49-30 мл/мин и клиренсе креатинина 29-15 мл/мин наблюдалось 1,4-, 1,5- и 1,6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC), соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами.

Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с клиренсом креатинина 80-50 мл/мин, клиренсом креатинина 49-30 мл/мин и клиренсом креатинина 29-15 мл/мин общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1,5, 1,9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время вследствие действия фактора Ха также увеличивалось в 1,3, 2,2 и 2,4 раза, соответственно.

Данные о применении Ксарелто® у пациентов с клиренсом креатинина 29-15 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов. Данные о применении Ксарелто® у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с

или на ривароксабан (см. раздел «Способ применения и дозы») или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;

- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены);
- почечная недостаточность (клиренс креатинина < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют);
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

## **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

С осторожностью следует использовать препарат:

- При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);
- При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»);
- При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения;
- У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства);
- Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»);
- Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

*Беременность*

Безопасность и эффективность применения Ксарелто® у беременных женщин не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма, связанную с фармакологическим действием препарата (например, осложнения в форме кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности.

Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плаценту Ксарелто® противопоказан при беременности (см. раздел «Противопоказания»). Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения Ксарелто®.

#### *Грудное вскармливание*

Данные о применении Ксарелто® для лечения женщин в период грудного вскармливания отсутствуют. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ксарелто® может применяться только после отмены грудного вскармливания (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Фертильность*

Исследования показали, что ривароксабан не влияет на мужскую и женскую фертильность у крыс. Исследований влияния ривароксабана на фертильность у человека не проводилось.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Внутрь. Ксарелто® 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка Ксарелто® может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом. После приема измельченной таблетки Ксарелто® 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи.

Измельченная таблетка Ксарелто® может быть введена через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать с врачом перед приемом Ксарелто®. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. После приема измельченной таблетки Ксарелто® 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

#### ***Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения***

Рекомендованная доза составляет 20 мг один раз в день.

Для пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 49-30 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день.

Рекомендованная максимальная суточная доза составляет 20 мг.

Продолжительность лечения: терапия Ксарелто® должна рассматриваться как долговременное лечение, проводящееся до тех пор, пока польза от лечения превышает риск возможных осложнений (см. разделы «С осторожностью» и «Особые указания»).

#### ***Действия при пропуске приема дозы***

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

#### ***Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА***

Рекомендованная начальная доза при лечении острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг 2 раза в день в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг один раз в день для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Максимальная суточная доза составляет 30 мг в течение первых 3 недель лечения и 20 мг при дальнейшем лечении.

Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательного взвешивания пользы лечения против риска возникновения кровотечения (см. раздел «С осторожностью»). Минимальная продолжительность курса лечения (не менее 3 месяцев) должна основываться на оценке, касающейся обратимых факторов риска (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации). Решение о продлении курса лечения на более длительное время основывается на оценке, касающейся постоянных факторов риска, или в случае развития идиопатического ТГВ или ТЭЛА.

#### *Действия при пропуске приема дозы*

Важно придерживаться установленного режима дозирования.

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг два раза в день, пациент должен немедленно принять Ксарелто® для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, две таблетки 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 20 мг один раз в день, пациент должен немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

#### **Отдельные группы пациентов**

Коррекции дозы в зависимости от возраста пациента (старше 65 лет), пола, массы тела или этнической принадлежности не требуется.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Ксарелто® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений (см. раздел «Противопоказания»).

Пациентам с другими заболеваниями печени изменения дозировки не требуются (см. раздел «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у пациентов со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью), указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) клинические данные отсутствуют.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

При назначении Ксарелто® пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 80-50 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49-30 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в день.

При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49-30 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Имеющиеся ограниченные клинические данные демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29-15 мл/мин). Для лечения этой категории пациентов Ксарелто® следует применять с осторожностью.

Применение Ксарелто® не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина < 15 мл/мин (см. разделы «Противопоказания», «Фармакологические свойства / Фармакокинетика»).

#### *Переход с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто®*

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии следует прекратить лечение АВК и начать лечение Ксарелто® при величине МНО  $\leq 3,0$ .

При ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение АВК и начать лечение Ксарелто® при величине МНО  $\leq 2,5$ .

При переходе пациентов с АВК на Ксарелто®, после приема Ксарелто® значения МНО будут ошибочно завышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Ксарелто® и поэтому не должно использоваться с этой целью (см. "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия").

#### *Переход с Ксарелто® на антагонисты витамина К (АВК)*

Существует вероятность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с Ксарелто® на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что Ксарелто® может способствовать повышению МНО. Пациентам, перешедшим с Ксарелто® на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока МНО не достигнет  $\geq 2,0$ . В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Таким образом, во время одновременного применения Ксарелто® и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 часа после предыдущего приема, но до приема следующей дозы Ксарелто®. После прекращения применения Ксарелто® значение МНО может быть достоверно определено через 24 часа после приема последней дозы (см. "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия").

#### *Переход с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто®*

У пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение Ксарелто® следует начинать за 0-2 часа до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина).

#### *Переход с Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты*

Следует отменить Ксарелто® и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу Ксарелто®.

#### *Кардиоверсия при профилактике инсульта и системной тромбоэмболии*

Лечение препаратом Ксарелто® может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. При кардиоверсии под контролем чрезпищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) у пациентов, которые ранее не получали антикоагулянтной терапии, для обеспечения адекватной антикоагуляции лечение Ксарелто® должно начинаться по меньшей мере за 4 часа до кардиоверсии.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Безопасность Ксарелто® оценивали в четырех исследованиях III фазы с участием 6097 пациентов, перенесших большую ортопедическую операцию на нижних конечностях (тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава) и 3997 пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, получавших лечение Ксарелто® 10 мг продолжительностью до 39 дней, а также в трех исследованиях III фазы лечения венозной тромбоэмболии, включавших 4556 пациентов, получавших либо по 15 мг Ксарелто® два раза в день в течение 3 недель, после чего следовала доза 20 мг один раз в день, либо по 20 мг один раз в день до 21 месяца.

Кроме того, из двух исследований III фазы, включавших 7750 пациентов, были получены данные по безопасности применения препарата у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, получавших по крайней мере одну дозу Ксарелто® на протяжении периода до 41 месяца, а также 10225 пациентов с ОКС, получивших по крайней мере одну дозу 2,5 мг (два раза в день) или 5 мг (два раза в день) Ксарелто® в



дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином, длительность лечения до 31 месяца.

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз (см. раздел «С осторожностью»). Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии (см. раздел «Передозировка»). Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

При применении Ксарелто® регистрировались и такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как компартмент-синдром и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты.

Обобщенные данные о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных для Ксарелто®, приведены ниже. В группах, разделенных по частоте, нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести, следующим образом:

Часто: от  $\geq 1\%$  до  $< 10\%$  (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),

Нечасто: от  $\geq 0,1\%$  до  $< 1\%$  (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ),

Редко: от  $\geq 0,01\%$  до  $< 0,1\%$  (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ),

Очень редко:  $< 0,01\%$  ( $< 1/10000$ ).

**Все нежелательные реакции, возникшие в период лечения у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях III фазы**

**Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы**

*Часто:* анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)

*Нечасто:* тромбоцитемия (включая повышенное содержание тромбоцитов)\*

**Нарушения со стороны сердца**

*Нечасто:* тахикардия

**Нарушения со стороны органа зрения**

*Часто:* кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)

**Нарушения со стороны пищеварительной системы**

*Часто:* кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор\*, диарея, рвота\*

*Нечасто:* сухость во рту

**Системные нарушения и реакции в месте введения препарата**

*Часто:* лихорадка\*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению)

*Нечасто:* ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)

*Редко:* местный отек\*

**Нарушения со стороны печени**

*Нечасто:* нарушение функции печени

*Редко:* желтуха

**Нарушения со стороны иммунной системы**

*Нечасто:* аллергическая реакция, аллергический дерматит

**Травмы, отравления и процедурные осложнения**

*Часто:* кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе

*Нечасто:* выделения из раны\*

*Редко:* сосудистая псевдоаневризма\*\*\*

#### **Результаты исследований**

*Часто:* повышение активности «печеночных» трансаминаз

*Нечасто:* повышение концентрации билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы\*, повышение активности ЛДГ\*, повышение активности липазы\*, повышение активности амилазы\*, повышение активности ГГТ\*

*Редко:* повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него)

#### **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани**

*Часто:* боли в конечностях\*

*Нечасто:* гемартроз

*Редко:* кровоизлияние в мышцы

#### **Нарушения со стороны нервной системы**

*Часто:* головокружение, головная боль

*Нечасто:* внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния, кратковременный обморок

#### **Нарушения со стороны почек и мочевыделительных путей**

*Часто:* кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию\*\*), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)\*

#### **Нарушения со стороны дыхательных путей**

*Часто:* носовое кровотечение, кровохарканье

#### **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей**

*Часто:* зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния

*Нечасто:* крапивница

#### **Нарушения со стороны сосудов**

*Часто:* выраженное снижение артериального давления, гематома

\* регистрировались после больших ортопедических операций

\*\* регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин < 55 лет

\*\*\* регистрировались как нечастые при профилактике внезапной смерти и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (после проведения чрескожных вмешательств).

При проведении пострегистрационного мониторинга сообщалось о случаях приведенных ниже нежелательных реакций, развитие которых имело временную связь с приемом Ксарелто®. Оценить частоту встречаемости таких нежелательных реакций в рамках пострегистрационного мониторинга не представляется возможным.

Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, аллергический отек. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные явления были расценены как *нечастые* (от >1/1000 до <1/100).

Нарушения со стороны печени: холестаза, гепатит (включая гепатоцеллюлярное повреждение). В рамках РКИ III фазы такие нежелательные явления были расценены как *редкие* (от >1/10000 до <1/1000).

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы: тромбоцитопения. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные явления были расценены как *нечастые* (от >1/1000 до <1/100).

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: *частота неизвестна* – синдром повышенного субфасциального давления (компармент-синдром) вследствие кровоизлияния в мышцы.

Нарушения со стороны почек и мочевыделительных путей: *частота неизвестна* – почечная недостаточность/острая почечная недостаточность вследствие кровотечения, приводящего к гипоперфузии почек.

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 600 мг без развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. В связи с ограниченным всасыванием ожидается развитие низкоуровневого плато концентрации препарата без дальнейшего увеличения его средней концентрации в плазме крови при применении доз, превышающих терапевтические, равных 50 мг и выше.

Специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

### ***Лечение кровотечений***

Если у пациента, получающего ривароксабан, возникло осложнение в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или, при необходимости, отменить лечение данным препаратом. Период полувыведения ривароксабана составляет приблизительно 5-13 часов. Лечение должно быть индивидуальным в зависимости от тяжести и локализации кровотечения. При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности, инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарной массы или свежезамороженной плазмы, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, могут быть назначены специфические прокоагулянтные препараты обратного действия, такие, как факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс], антиингибиторный коагулянтный комплекс или эптаког альфа [активированный]. Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих Ксарелто<sup>®</sup>, весьма ограничен.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не оказывают влияния на противосвертывающую активность ривароксабана.

Имеется ограниченный опыт применения транексамовой кислоты и отсутствует опыт применения аминокaproновой кислоты и аprotинина у пациентов, получающих Ксарелто<sup>®</sup>. Научное обоснование целесообразности или опыт использования системного гемостатического препарата десмопрессин у пациентов, получающих Ксарелто<sup>®</sup>, отсутствует.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

#### ***Фармакокинетические взаимодействия***

Выведение ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2), а также – путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/Vcgr (P-гликопротеина/белка устойчивости к раку молочной железы). Ривароксабан не подавляет и не индуцирует изофермент CYP3A4 и другие важные изоформы цитохрома.

Одновременное применение Ксарелто<sup>®</sup> и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса ривароксабана и, таким образом, значительно увеличить его системное воздействие.

Совместное применение Ксарелто® и азолового противогрибкового средства кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки), являющегося мощным ингибитором СYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к повышению средней равновесной АUC ривароксабана в 2,6 раза и увеличению средней  $C_{max}$  ривароксабана в 1,7 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата.

Совместное назначение Ксарелто® и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (600 мг 2 раза в сутки), являющегося мощным ингибитором СYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к увеличению средней равновесной АUC ривароксабана в 2,5 раза и увеличению средней  $C_{max}$  ривароксабана в 1,6 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата. В связи с этим Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел «С осторожностью»).

Кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки), мощный ингибитор изофермента СYP3A4 и умеренный ингибитор Р-гликопротеина, вызывал увеличение значений АUC в 1,5 раза и  $C_{max}$  ривароксабана в 1,4 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости АUC и  $C_{max}$  и считается клинически незначимым.

Эритромицин (500 мг 3 раза в сутки), умеренный ингибитор изофермента СYP3A4 и Р-гликопротеина, вызывал увеличение значений АUC и  $C_{max}$  ривароксабана в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости АUC и  $C_{max}$  и считается клинически незначимым.

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\leq 80$ -50 мл/мин) эритромицин (500 мг 3 раза в сутки) вызывал увеличение значений АUC ривароксабана в 1,8 раза и  $C_{max}$  в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующей терапии. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49-30 мл/мин) эритромицин вызывал увеличение значений АUC ривароксабана в 2,0 раза и  $C_{max}$  в 1,6 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, не получавших сопутствующей терапии (см. раздел «С осторожностью»).

Флуконазол (400 мг один раз в сутки), умеренный ингибитор изофермента СYP3A4, вызывал увеличение средней АUC ривароксабана в 1,4 раза и увеличение средней  $C_{max}$  в 1,3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости АUC и  $C_{max}$  и считается клинически незначимым.

Следует избегать одновременного применения ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.

Совместное применение Ксарелто® и рифампицина, являющегося сильным индуктором СYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к снижению средней АUC ривароксабана приблизительно на 50 % и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами СYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Уменьшение концентраций ривароксабана в плазме крови признано клинически незначимым. Сильные индукторы СYP3A4 необходимо применять с осторожностью.

#### *Фармакодинамические взаимодействия*

После одновременного применения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и Ксарелто® (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении активности анти-фактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными суммационными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин натрия не изменял фармакокинетику ривароксабана (см. раздел «С осторожностью»).

В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами (см. разделы «Противопоказания», «С осторожностью» и «Особые указания»).

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между Ксарелто® (15 мг) и клопидогрелем (нагрузочная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 75 мг), но в подгруппе пациентов обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GРПb/Ша-рецептора (см. раздел «С осторожностью»).

После совместного применения Ксарелто® (15 мг) и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении Ксарелто® с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения.

Переход пациентов с варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) на Ксарелто® (20 мг) или с Ксарелто® (20 мг) на варфарин (МНО от 2,0 до 3,0) увеличивало протромбиновое время/МНО (Неопластин) в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина было аддитивным.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов Ксарелто® во время переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-Ха, PiCT и HerTest®. Начиная с 4-го дня после прекращения применения варфарина все результаты анализов (в том числе ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и на ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только влияние Ксарелто® (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода, может быть использовано измерение величины МНО при С<sub>промежут.</sub> ривароксабана (спустя 24 часа после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальный эффект на этот показатель в данный период.

Между варфарином и Ксарелто® не было зарегистрировано никаких фармакокинетических взаимодействий.

Лекарственное взаимодействие Ксарелто® с антагонистом витамина К (АВК) фениндионом не изучалось. Рекомендуется по мере возможности избегать перевода пациентов с терапии Ксарелто® на терапию АВК фениндионом и наоборот.

Имеется ограниченный опыт перевода пациентов с терапии АВК аценокумаролом на Ксарелто®.

Если возникает необходимость перевести пациента с терапии Ксарелто® на терапию АВК фениндионом или аценокумаролом, то следует соблюдать особую осторожность, ежедневный контроль фармакодинамического действия препаратов (МНО, протромбиновое время) должен проводиться непосредственно перед приемом следующей дозы Ксарелто®.

Если возникает необходимость перевести пациента с терапии АВК фениндионом или аценокумаролом на терапию Ксарелто®, то следует соблюдать особую осторожность, контроль фармакодинамического действия препаратов при этом не требуется.

#### *Несовместимость*

Неизвестна.

#### *Взаимодействий не выявлено*

Никаких фармакокинетических взаимодействий между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат СYP3A4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина) или аторвастатином (субстрат СYP3A4 и Р-гликопротеина) не выявлено.

Совместное применение с ингибитором протонной помпы омепразолом, антагонистом H<sub>2</sub>-рецепторов ранитидином, антацидами алюминия гидроксидом / магния гидроксидом, напроксеном, клопидогрелем или эноксапарином не влияет на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана.

Не наблюдалось никаких клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при совместном применении Ксарелто® и 500 мг ацетилсалициловой кислоты.

*Влияние на лабораторные параметры*

Препарат Ксарелто® оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, НерТест®) в связи со своим механизмом действия.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Применение Ксарелто® не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются сильными ингибиторами СYP3A4 и Р-гликопротеина. Таким образом, эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в 2,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечений.

Однако, азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор СYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. раздел "*Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия*").

Препарат Ксарелто® следует с осторожностью применять у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 49-30 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме (см. раздел "*Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия*").

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышенной (в 1,6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Поэтому, вследствие наличия указанного основного заболевания такие пациенты имеют повышенный риск развития как кровотечений, так и тромбозов. В связи с ограниченным количеством клинических данных препарат Ксарелто® должен применяться с осторожностью у пациентов с КК 29-15 мл/мин.

Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение препарата Ксарелто® не рекомендуется у таких пациентов (см. раздел "*Способ применения и дозы*", "*Фармакокинетика*", "*Фармакодинамика*").

За пациентами с тяжелым нарушением функции почек или повышенным риском кровотечения, а также пациентами, получающими сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами или ингибиторами ВИЧ-протеаз, необходимо проводить тщательное наблюдение на предмет наличия признаков кровотечения после начала лечения.

Препарат Ксарелто®, как и другие антитромботические средства, следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих повышенный риск кровотечений, в том числе:

- пациентов с врожденной или приобретенной склонностью к кровотечениям;
- пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонией;
- пациентов с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения;
- пациентов, недавно перенесших язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки;
- пациентов с сосудистой ретинопатией;

- пациентов, недавно перенесших внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние;
- пациентов с патологией сосудов головного или спинного мозга;
- пациентов, недавно перенесших операцию на головном, спинном мозге или глазах;
- пациентов с бронхоэктазами или легочным кровотечением в анамнезе.

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы агрегации тромбоцитов или другие антитромботические препараты.

У пациентов с риском развития язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение.

При необъяснимом снижении гемоглобина или артериального давления необходимо искать источник кровотечения.

Безопасность и эффективность применения препарата Ксарелто® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение Ксарелто® 20 мг (15 мг у пациентов с клиренсом креатинина 49-15 мл/мин) обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов.

Препарат Ксарелто® не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной тромбоэмболией легочной артерии, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность препарата Ксарелто® при таких клинических ситуациях не установлена.

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарата Ксарелто® следует прекратить, по крайней мере, за 24 часа до вмешательства и на основании заключения врача.

Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.

Прием препарата Ксарелто® следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза (см. раздел "*Фармакологические свойства / Метаболизм и выведение*").

При выполнении эпидуральной/спинальной анестезии или спинномозговой пункции у пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к длительному параличу.

Риск этих событий в дальнейшем повышается при применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск.

Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков и симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение.

Врач должен сопоставить потенциальную пользу и относительный риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Опыт клинического применения ривароксабана в дозировках 15 мг и 20 мг в описанных ситуациях отсутствует.

С целью снижения потенциального риска кровотечения, ассоциированного с одновременным применением ривароксабана и эпидуральной/спинальной анестезии или спинальной пункции, следует учитывать фармакокинетический профиль ривароксабана.

Установку или удаление эпидурального катетера или люмбальную пункцию лучше проводить тогда, когда антикоагулянтный эффект ривароксабана оценивается как слабый. Однако точное время для достижения достаточно низкого антикоагулянтного эффекта у каждого пациента неизвестно.

Основываясь на общих фармакокинетических характеристиках, эпидуральный катетер извлекают по истечении как минимум двукратного периода полувыведения, т.е. не ранее чем через 18 часов после назначения последней дозы Ксарелто® для молодых пациентов и не ранее чем через 26 часов для пожилых пациентов. Препарат Ксарелто® следует назначать не ранее чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера.

В случае травматичной пункции назначение препарата Ксарелто® следует отложить на 24 часа.

*Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований*

За исключением эффектов, связанных с усилением фармакологического действия (кровотечений), при анализе доклинических данных, полученных в исследованиях по фармакологической безопасности, специфической опасности для человека не обнаружено.

#### ***Влияние на способность управлять автотранспортом / работать с движущимися механизмами***

При применении Ксарелто® отмечались случаи обмороков и головокружения (см. раздел «Побочное действие»). Пациентам, у которых возникают данные неблагоприятные реакции, не следует управлять автотранспортом и работать с движущимися механизмами.

#### **Форма выпуска**

Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 15 мг и 20 мг.

Для таблеток 15 мг: по 14 или 10 таблеток в блистеры из Ал/ПП или Ал/ПВХ-ПВДХ. По 1, 2, 3 или 7 блистеров по 14 таблеток или по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Для таблеток 20 мг: по 14 или 10 таблеток в блистеры из Ал/ПП или Ал/ПВХ-ПВДХ. По 1, 2 или 7 блистеров по 14 таблеток или по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 30° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Байер Фарма АГ, Мюллерштрассе 178, 13353 Берлин, Германия

Bayer Pharma AG, Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

#### **Производитель**

Байер Фарма АГ, D-51368 Лёверкузен, Германия

Bayer Pharma AG, D-51368 Leverkusen, Germany

**За дополнительной информацией и с претензиями обращаться по адресу:**

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2



Тел.: +7 (495) 231 12 00  
Факс: +7 (495) 231 12 02  
[www.bayerpharma.ru](http://www.bayerpharma.ru)

**Данная версия инструкции действует с 01.06.2016**